1932
Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle
(Direktor: Prof. Dr. M. Kochmann)

Untersuchungen über die Wirkungen des Morphins in Kombination mit Natriumcyanid

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der vereinigten Universität Halle-Wittenberg
vorgelegt von

Fritz Gambal
Zahnarzt

Halle 1932

Buch- und Verlagsdruckerei H. Klutke, Stallupönen.

Referent: Prof. Dr. M. Kochmann

Correferent: Prof. Dr. Abderhalden

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154005_0426

Meinen Eltern!

Bei der peroralen Darreichung des Morphins wird häufig eine Lösung in Aqua amygdalarum amararum angewendet, die bekanntlich 0,1 % Blausäure enthält. Diese Darreichungsform hat sich dauernd erhalten, ohne daß eigentlich der Frage nach dem Grund näher getreten worden ist. Die kühne Behauptung, daß die Tropfen von Aqua amygdal. kleiner sind als die des Wassers und dadurch die Dosierung des Morphins genauer und ungefährlicher wird, kann unmöglich zur Erklärung herangezogen werden, denn dann würde es genügen, die Tropfenzahl der wässrigen Lösung zu verringern. Und daß die Aqua amyg. amarar. nur Geschmackscorrigenz sei, erscheint auch nicht gerade sehr verständlich, da ja Morphin keineswegs so unangenehm schmeckt, daß es nicht ohne weiteres in wässriger Lösung verabreicht werden könnte. Dagegen kann die Möglichkeit, daß die Blausäure in der Aqua amygd. amarar. die Wirkung des Morphins unterstützt, wohl in Betracht gezogen werden. Immerhin wird in dem vorzüglichen Lehrbuche von Poulsson bei der Besprechung der therapeutischen Anwendung nur gesagt, daß die Blausäurepräparate hauptsächlich als geschmacksverbesserndes Mittel und ferner gegen Uebelkeit, Erbrechen und Cardialgie benutzt werden, wo sie infolge ihrer lokalanästhetischen Wirkung als Linderungsmittel Dienste leisten können. In dem Lehrbuch der experimentellen Pharmakologie von Meyer - Gottlieb wird neben den toxischen Wirkungn nur eine atemerregende Wirkung als möglich hingestellt. Rost - Klemperer geben eine Verwendung der Aqua amygdal. amarar. zur Beruhigung der sensiblen Nerven der Bronchien, des Magens und des Darmes an. Harnack, der sonst in seinem Lehrbuch die therapeutischen Indikationen der Arzneimittel sehr stark berücksichtigt, sagt, daß zu einer Anwendung der Blausäure für therapeutische Zwecke eigentlich keine Veranlassung vorläge. Trotz dieser negativen Ansichten über die therapeutische Verwendung der Blausäure bleibt die auffallende Tatsache bestehen, daß sich die Kombination Morphin-Blausäure in der Therapie eingebürgert hat.

Erst durch die Untersuchungen von Heinroth am Menschen konnte messend festgestellt werden, daß 15 bis 25 Tropfen der Aqu. amygd. amarar. eine deutliche Verminderung der Schmerzempfindlichkeit hervorzurufen vermag. Da-

gegen konnte noch nicht bewiesen werden, daß Lösungen von Morphin in Aqu. amyg. amarar. eine stärkere Wirkungen entfalten als wässrige Lösungen des Alkaloids.

Auf Anregung von Herrn Prof. Kochmann habe ich mich der Aufgabe unterzogen, durch das Tierexperiment die Frage zu beantworten, ob die Blausäure irgend eine narkotisch. analgetische Wirkung zu entfalten imstande ist und ob die Lösung von Morphin in ihr irgend einen Vorteil gegenüber der wässrigen Lösung darbietet.

Als Versuchstier wurde die weiße Maus gewählt, die sich für Serienversuche besonders gut eignet. Die Versuche wurden in der Weise durchgeführt, daß zunächst die Minimalgaben des Morphins (in 0,9 % NaCl gelöst) bestimmt wurden, die bei subkutaner Injektion den Schmerz unterdrücken und diese Gaben in Beziehung gesetzt zu den minimal tödlichen Gaben. In der gleichen Weise wurde die Dosis minima efficax und die Dosis letalis der Blausäure festgestellt. Als Blausäurepräparate verwendeten wir nicht die Aqua amygd. amarar. sondern eine reine Lösung von Natriumcynaid in 0,9 % Kochsalzlösung. In weiteren Versuchen wurden dann Kombinationen von Morphin und Natriumcynaid auf ihre analgetische Wirkung geprüft und wiederum gleichzeitig auch die tödliche Dosis der Kombinationen untersucht. Die Prüfung auf Schmerzempfindlichkeit wurde nach dem Vorgang von P o h l e in der Weise vorgenommen, daß die Schnauze mit einem zu schwacher Rotglut erhitzten Eisendraht vorsichtig berührt wurde. Dabei ist heftiger Druck wie lange Dauer bei der Berührung zu vermeiden. Auch müssen die Tiere vor der Darreichung des Analgeticums untersucht werden, in welcher Weise sie auf diesen, sicher maximalen Schmerzreiz reagieren.

Um die Kombinationswirkungen einwandfrei und deutlich zu machen, bedienten wir uns wie in anderen Untersuchungen des hiesigen Institutes des sehr übersichtlichen Schemas von L o e w e, mit dessen Hilfe eine graphische Darstellung der Wirkung ermöglicht wird. Zum Verständnis sei dieses Schema ganz kurz erläutert:

Es wird ein Koordinatensystem auf der Abzisse und Ordinate die Dosis letalis minima so abgetragen, daß der gleiche Wirkungserfolg einen gleichen Abstand vom Nullpunkt zeigt. Die beiden Endpunkte werden miteinander verbunden, wodurch nach dem Sprachgebrauch L o e w e s die additive Linie entsteht, auf der, wie ersichtlich, alle Kombinationen liegen, die sich gewissermaßen zu 100 % ergänzen, d. h. wenn z. B. irgend ein Punkt 30 % der tödlichen Dosis des Morphins angibt, so entspricht er gleichzeitig 70 % der tödlichen Dosis der

Aqua amygd. amarar. Die tödliche Gabe des Morphins wird bei 6,5 mg/20 g Maus gefunden, während der analgetische Schwellenwert bei 0,15 liegt. Für Natriumcyanid fallen der analgetische und der letale Wert bei 0,125 zusammen. Die Tiere zeigen bei reinen Morphingaben die typisch steile Schwanzstellung. Sie laufen unruhig umher und sind auf Berührung sehr empfindlich. Bei hohen Gaben der Kombination werden häufig tonische und klonische Krämpfe beobachtet, denen dann bald Seitenlage und Tod folgt.

Nun wird experimentell untersucht, ob die tatsächlich gefundenen Werte für die verschiedenen Mischungen oberhalb oder unterhalb der additiven Linie liegen, d. h. ob die Gaben größer oder kleiner sind als es einer einfachen Addition entspricht.

Wie ein Blick in das Loewesche Nomogramm lehrt, liegen die tatsächlich gefundenen Gaben und somit auch die Kurvenlinie, die diese Linien verbindet, oberhalb der additiven Linie. Diese Kurve wird nach der Loeweschen Bezeichnung Isobole genannt. Ihre Lage beweist, daß die Kombination der beiden Substanzen zu einem Wirkungsantagonismus geführt hat.

Wenn man die Gaben, die eine Analgesie bei der weißen Maus hervorrufen, in derselben Weise in das Nomogramm einzeichnet, so zeigt sich, daß die Wirkungen der Kombinationen keineswegs einheitlich sind. Bei einer geringen Menge von Morphin und gleichzeitig verhältnismäßig großer Gabe von Natriumcyanid verläuft die Kurve unterhalb der additiven Linie. Es ist also ein Synergismus der Wirkung festzustellen, bei Zunahme der Morphin- und Abnahme der Blausäuregabe schneidet dann die Kurve die additive Linie und bewegt sich in einem sanften Bogen oberhalb dieser. Es ist also hier ein Antagonismus vom Standpunkt der analgetischen Wirkung festzustellen.

Wenn man nun die analgetisch wirksamen Kombinationen mit denen vergleicht, die den Tod herbeiführen, so zeigt sich eigentlich kein Vorteil einer solchen Kombination; denn der Quotient $\frac{\text{Dosis letalis}}{\text{Dosis efficax}}$ ist bei sämtlichen Kombinationen kleiner oder jedesfalls nicht größer als beim Morphin allein, mit anderen Worten, die therapeutische Breite hat gegenüber dem Morphin keineswegs zugenommen. Immerhin zeigen aber diese Versuche, daß ein Teil der analgetischen Wirkung von dem Natriumcyanid getragen wird.

Es war nun durchaus möglich, daß die Darreichung per os, wie sie ja beim Menschen allein möglich ist, andere Ergeb-

Abb. 1 Todesisobole subcutan

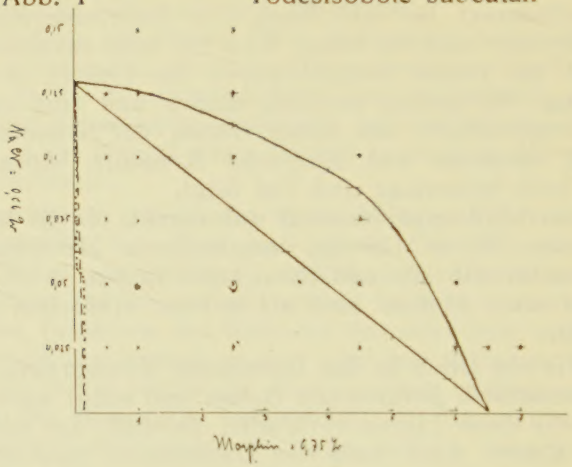


Abb. 1a Analyetische Isobole subcutan

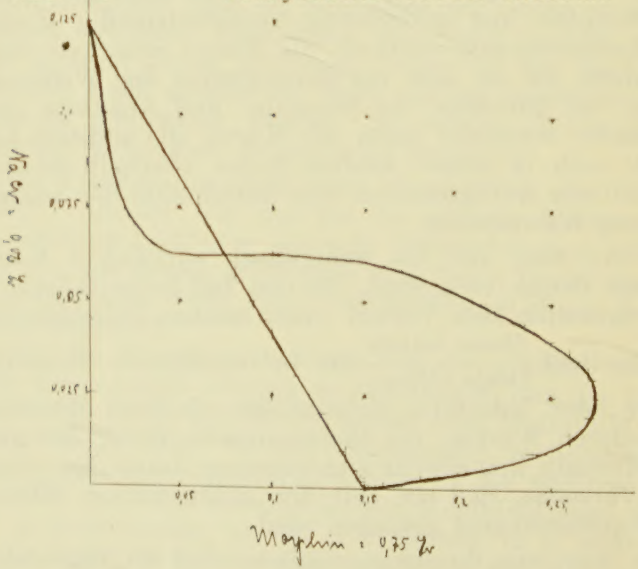
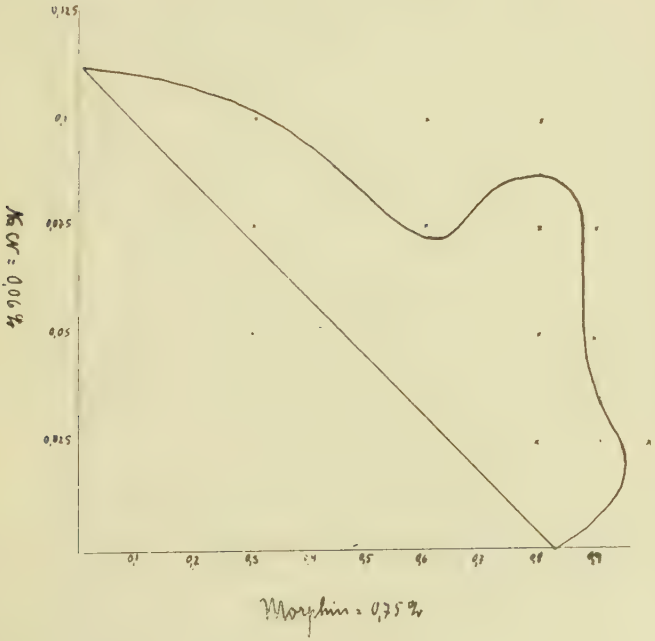


Abb. 2 Todesisobole per os

Abb. 2a Analyetische Isobole per os



nisse liefern würde. Es mußte infolgedessen die tödliche und analgetische Dosis des Morphins und ebenso des Natriumcyanids bei peroraler Darreichung festgestellt und wiederum die Kombination beider geprüft werden. Der letale Schwellenwert des Morphins liegt hier höher als bei subkutaner Injektion, nämlich bei 10 mg/20 g Maus, was wohl hauptsächlich auf langsamere Resorption des Morphins zurückzuführen ist. Die analgetische Gabe finden wir bei 0,8 mgr. Für das Natriumcyanid fallen die Werte bei 0,125 wiederum zusammen. Die Symptome sind im wesentlichen dieselben wie bei der subkutanen Injektion. Die Ergebnisse werden auch hier in das Loewesche Nomogramm eingetragen und die geprüften Punkte miteinander verbunden, sodaß eine Kurve entsteht, die als Todes- und analgetische Isobole bezeichnet werden kann. Die Kurven lehren nun, daß die Todesisobole sich oberhalb der additiven Linie bewegt. Ihre Gestalt ist recht unregelmäßig. Es sei hervorgehoben, daß jeder bestimmte Punkt mit mindestens zwei Versuchen an der weißen Maus besetzt ist, und an zweifelhaften Stellen noch mehr Tiere zur Verwendung gelangten. Bemerkenswert ist es, daß im Anfangsteil der Todesisobole die Zugabe von Morphin zur Blausäure keine Erhöhung der Toxicität des Cyanids zur Folge hat. Im unteren Teile biegt die Kurve weit nach rechts aus, sodaß sogar größere Gaben als die Dosis letalis von Morphin verabreicht werden können, wenn eine verhältnismäßig kleine Zugabe von Natriumcyanid erfolgt. Es tritt also eine wirkliche und nicht unerhebliche Entgiftung des Morphins ein. Während wir bei der subkutanen Injektion nur einen relativen Antagonismus zwischen Blausäure und Morphin feststellen konnten, war hier ein absoluter Antagonismus nachzuweisen, d. h. die tödliche Gabe wird durch die Blausäure nicht unwesentlich entgiftet. Die Betrachtung der analgetischen Isobole zeigt ungefähr denselben Verlauf wie die Todesisobole. Es kommt also auch hier, besonders im unteren Teil, zu einer antagonischen Wirkung, indem größere Gaben als es der additiven Linie entspricht, gegeben werden müssen, um eine Analgesie herbeizuführen. Es könnte also, wenn man die beiden Kurven gesondert betrachtet, der Anschein erweckt werden, als ob auch bei der peroralen Darreichung ein Nutzen einer Kombination nicht vorhanden sei. Aber wenn man die analgetische Isobole in das Nomogramm der tödlichen Gabe einträgt, so sieht man, daß bei bestimmten Mischungen beider Partner doch ein günstiger therapeutischer Effekt zustande kommt. Diese Mischungen sind durch die beiden Mischstrahlen A und B gekennzeichnet und wenn man hier wiederum den Quotienten aus tödlicher und

analgetischer Gabe berechnet, der 15,75 bzw. 13 gegenüber 12,5 bei einem Morphin beträgt, so kann man feststellen, daß dieser Quotient größer geworden ist, oder mit anderen Worten, die therapeutische Breite zugenommen hat und zwar etwa um 25 bis 30 %.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wird an weißen Mäusen untersucht, ob die therapeutische Breite des Morphins durch Kombination mit Natriumcyanid erweitert wird. Die wesentlichen Ergebnisse sind folgende:

1. Bei subkutaner Injektion:
   a) der analgetische Schwellenwert für Morphin liegt bei 0,15 mg/20 g Maus, der letale bei 0,5 mg/20 g Maus.
   b) Bei Natriumcyanid fallen, was ausdrücklich bemerkt werden soll, der analgetische und letale Schwellenwert bei 0,125 zusammen.
   c) Die Kombination ergibt keinen Anhaltspunkt dafür, daß Natriumcyanid die schmerzstillende Kraft des Morphins günstig beeinflußt, wohl aber, daß Natriumcyanid analgetische Eigenschaften besitzt.
2. Bei peroraler Darreichung.
   a) Der analgetische Schwellenwert für Morphin liegt bei 0,8 mg/20 g Maus, der letale bei 10 mg/20 g Maus.
   b) Für Natriumcyanid fallen der analgetische und der letale Schwellenwert wieder zusammen bei 0,125 mg/20 g Maus.
   c) Die Kombination zeigt eine beträchtliche Entgiftung des Morphins durch Cyanid. Außerdem sind die tödlichen Gaben von Morphin und Natriumcyanid um mehr als 100 % höher als es einer einfachen Additionswirkung entsprechen würde.
   d) Dadurch wird der therapeutische Quotient, d. h. das Verhältnis der tödlichen Gabe zur analgetischen Wirkung bei gewissen Kombinationen von Morphin mit Natriumcyanid größer als beim Morphin und erhöht sich u. U. um 25 % im Vergleich zum Morphin.

Literatur.

1. Heinroth, H. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 116, S. 245, 1929.
2. K. Pohle u. W. Spieckermann, Arch. f. exp. Path. Bd. 162, S. 685, 1931.
3. Poulsson, Lehrb. d. Pharmak. 9. Aufl. Leipzig 1930.
4. Meyer - Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie, Berlin 1921.
5. Rost - Klemperer, Arzneiverordnungslehre, 15. Aufl. Berlin 1929.
6. Harnack, E. Lehrbuch der Arzneimittellehre, Hamburg u. Leipzig 1883.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Kochmann für die Anregung und Anleitung zu der Arbeit den aufrichtigsten Dank auszusprechen. Auch dem Assistenten des Insitutes, Herrn Dr. Pohle, bin ich für mannigfache Hilfe zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Ich, Fritz Gambal, Sohn des Kaufmanns Eduard Gambal und seiner Ehefrau Johanna geb. Weiher bin am 25. 7. 1907 zu Szameitkehmen Kr. Pillkallen (Ostpr.) geboren. Ich besuchte das Realgymnasium zu Stallupönen bis zur Oberstufe. Die Reifeprüfung bestand ich am Löbenichtschen Realgymnasium zu Königsberg i. Pr. Ostern 1928 bezog ich die dortige Universität, um Zahnheilkunde zu studieren und legte 1930 meine Vorprüfung ab. Meine klinischen Semester absolvierte ich in Halle, wo ich im November 1931 das Staatsexamen bestand. Seit dem 1. Dezember bin ich am hiesigen zahnärztlichen Institut der Universität als Assistent tätig.